

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	庄 司 佳 晃
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光				
麻酔学 森 崎 浩 外科学 浅 村 尚 生				
病理学 金 井 弥 栄				
学力確認担当者：河上 裕 審査委員長：森崎 浩				
試問日：平成29年10月27日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：The alpha-lipoic acid derivative DHLHZn: a new therapeutic agent for acute lung injury in vivo (α リポ酸誘導体DHLHZnの急性肺傷害に対する治療効果の検討)				
<p>本研究では、αリポ酸誘導体dihydrolipoyl histidinate zinc complex (DHLHZn)の急性肺傷害発症の予防効果について、マイクロスプレイヤーを用いた内毒素(lipopolysaccharide, LPS)経気管投与により作成した急性肺傷害モデルラットを用いて検討した。モデルラットに対するDHLHZnの前投与が、気管支肺胞洗浄液中の好中球数・リンパ球数を減少させ、各種炎症性サイトカイン増加を抑制し、肺組織像においても定量的にその効果が示された。同時に気管支肺胞洗浄液中のnuclear factor kappa B (NF-κB) p65濃度の上昇を抑えたことから、NF-κBシグナル伝達経路が関与している可能性が示唆された。</p> <p>審査では、モデル動物における肺組織像が一般的な急性肺傷害の肺組織像を反映しているのかについて問われた。本モデルでは慢性期の線維化を観察できないが、LPS曝露4時間後には肺胞隔壁及び気道内の好中球数・赤血球数の増加や肺胞内腔のフィブリン析出等を認めており、定型的な急性肺傷害の組織像と概ね一致すると回答された。次に、DHLHZnの作用機序に関して問われた。本研究ではDHLHZn投与により気管支肺胞洗浄液中のNF-κB p65濃度上昇が抑制されることが明らかにされ、抑制効果の機序の一つと考えられると回答された。また、これまでの報告からαリポ酸がNF-κB inhibitor alpha (IkB α)、IkB kinase alpha/betaのリン酸化抑制作用を有することが明らかにされており、NF-κBシグナル伝達経路の抑制がDHLHZnの抗炎症作用の作用機序の一つであると回答された。この点についてNF-κB系を拮抗する等の手段で検証する必要があるとの指摘があった。さらに、モデル動物が急性肺傷害モデルとして適切なのかどうかについて問われた。ラットに対するLPS経気管投与単独では重度肺傷害を惹起することは困難で、本研究においてもいずれの群でも生存していた。一方、重度急性肺傷害モデルに対するDHLHZn単独での治療は困難でと考えており、DHLHZn単独での効果を検討するには今回のモデル動物は適切であったと回答された。最後に、DHLHZnの臨床応用について問われた。本研究によりDHLHZn前投与が一定の抗炎症作用を示すことが明らかになり、例えば高侵襲手術に対してDHLHZnの術前投与を行うことが合併症発症率を低下させる可能性があるとして回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、αリポ酸誘導体DHLHZn前投与がNF-κBシグナル伝達経路が関与する抗炎症作用等により急性肺傷害発症を抑えることを初めて明らかにされた点で、有意義な研究であると評価された。</p>				